

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1967

N° 12

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat).

par

Geneviève PAVIE

née le 28 mars 1942 à NEUILLY/SEINE (92)

Externe des Hôpitaux d'Angers

Présentée et soutenue publiquement le : 11 - NOV 1967

CORTISONE ET ASTHMES DROGUES

Président : Monsieur le Professeur MENARD

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1967

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Geneviève PAVIE

née le 28 mars 1942 à NEULLY/SEINE (92)

Externe des Hôpitaux d'Angers

Présentée et soutenue publiquement le :

CORTISONE ET ASTHMES DROGUES

Président : Monsieur le Professeur MENARD

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

- ANGERS -

Directeur Honoraire de l'Ecole Préparatoire M. METZGER

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale : MM. DAVID, ROUSSEAU,
SARASIN, AMSLER.

Vice-Doyen : M. R. ROUCHY

Assesseur : M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a - Professeurs titulaires :

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A

OURY	Clinique Pneumo-phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
ROUCHY	Clinique Obstétricale & Gynécologique

b - Professeur titulaire à titre personnel :

LE CANNELIER	Clinique Obstétricale & Gynécologique
--------------	---------------------------------------

II - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
CARON	Electroradiologie
COULAUD	Physiologie
DROZ	Histologie & Embryologie
GUNTZ	Anatomie
HOCQUET	Parasitologie
HY	Dermato-Vénéréologie
JOUBAUD	Méd. Gén. et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
Melle PRELOT	Zoologie
SIMARD	Anatomie Pathologique
TADEI	Thérapeutique
de VERNEJOUL	Physique Médicale

III - AGREGES

GODLEWSKI	Neurologie & Psychiatrie
PARSY	Oto-rhino-laryngologie

RENIER

Médecine Générale

TESTARD

Pédiatrie

THUAU

Pathologie Médicale

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE

PERTUS

Urologie

ROGNON

Chirurgie Générale

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de
l'université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

oOo

A mes parents,

A ma grand-mère,

A mes frères et soeurs,

et à tous mes amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MENARD,

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux.

qui nous a proposé le sujet de cette thèse
et a bien voulu nous guider dans ce travail.

En témoignage de notre respectueuse
gratitude.

A notre Maître Monsieur le Professeur DELAITRE,
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Pour l'enrichissement professionnel et
humain acquis au cours de nos deux stages
dans son service.

ainsi qu'à Monsieur le Professeur agrégé TESTARD
Monsieur le Docteur MINIEN
Monsieur le Docteur PASQUIER

A Monsieur le Professeur OURY

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur COULLAUD

Agrégé de Physiologie

Biologiste des Hôpitaux

qui ont bien voulu faire partie du Jury
de cette thèse.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Vice-Doyen ROUCHY

Monsieur le Professeur GOYER

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Monsieur le Docteur BONHOMME

A Messieurs les professeurs agrégés RENIER, THUAU et JOUBAUD

A Monsieur le Docteur A. SABBAT

pour l'aide apportée à ce travail.

A mes Internes.

P L A N

- INTRODUCTION

- I Rappel pharmacologique :

- sympathomimétique
- vagolytique

- II Les asthmes drogués dans notre pratique

- 1 - Tableau global
- 2 - Tableau suivant les années
- 3 - Tableau suivant le sexe
- 4 - Moyenne d'âge des drogués
- 5 - Asthmes drogués chez les enfants
- 6 - Répartition des asthmes suivant la drogue utilisée
 - a) les sympathomimétiques
 - b) les vagolytiques

- III Conséquences de l'usage inconsidérée des sympathomimétiques et des vagolytiques.

- 1 - Sur le plan général
la T.A.
- 2 - Sur le plan respiratoire
 - a) état de mal
 - b) perturbations des épreuves respiratoires
- 3 - Sur le traitement de désensibilisation

- IV Sanctions thérapeutiques en face des états aigus.

- V CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Monsieur B... 39 ans, comptable, entre dans le service le lundi 16 novembre 1964, pour un bilan allergologique ; le soir même il présente une crise d'asthme traitée par bronchodilatateurs de type phylline ; la crise cependant persiste et évolue vers l'attaque d'asthme, 24 heures après l'hospitalisation le malade est perfusé avec 200 mg quotidiens d'hydrocortisone avec les précautions habituelles.

Le vendredi 20 novembre 800 mg d'hydrocortisone s'avèrent totalement insuffisants.

Un interrogatoire plus approfondi révèle que le malade utilisait des vagolytiques (6 cigarettes par jour à base de Belladonna - Datura) depuis plusieurs années. C'est alors qu'une seule cigarette permet d'obtenir la cédation en moins d'une minute là où 800 mg d'hydrocortisone avaient été inopérants.

A partir de cette date les observations de ce genre vont se multiplier.

Le cas de Madame T..., 58 ans, sans profession, asthmatique depuis 1962, rejoint l'observation précédente si ce n'est que la drogue incriminée n'est plus un vagolytique mais un sympathomimétique, l'orciprénaline que la malade avait utilisé "larga-manu" durant les mois qui précédèrent son hospitalisation.

1. Introduction

The purpose of this study is to investigate the effects of the proposed system on the performance of the system. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data.

The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data.

The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data. The system is designed to improve the performance of the system by reducing the time taken to process the data.

Entre dans le service le 30 juin 1957 alors qu'elle était en attaque d'asthme depuis le dimanche précédent, malgré la corticothérapie par voie veineuse pratiquée par son médecin.

Là aussi 200 mg d'hydrocortisone plus 6 comprimés de triamcinalone à 4 mg, quotidiens se révélèrent insuffisants et il fut nécessaire pendant 3 à 4 jours de continuer l'utilisation du "spray-doseur" d'orciprénaline (le "spray-doseur" étant apporté à la malade par l'infirmière chaque fois qu'elle sonnait pour le réclamer).

De ces observations se dégagent deux points importants :

1 - l'innactivité totale des corticoïdes injectables surtout, mais aussi, des autres médications dans les crises d'asthme drogué.

2 - la nécessité d'un sevrage progressif de la drogue pour rétablir la sensibilité de l'asthme paroxystique aux corticoïdes et autres médications usuelles.

Frappés par de telles observations et les graves conséquences qui en résultent, il nous a paru intéressant de reprendre tous les dossiers d'asthme du service d'Allergologie de Monsieur le Professeur MENARD, de 1962 à 1967. Cette étude a porté sur des observations d'asthmatiques drogués non seulement par les vagolytiques mais également par les sympathomimétiques voir même l'association des deux.

Nous aborderons ce sujet dans un premier temps, par l'étude de la physiologie des sympathomimétiques et des vagolytiques au niveau de l'arbre bronchique.

Dans un deuxième temps, nous essaierons de rapporter notre impression personnelle tirée de l'étude de nos dossiers ; celle-ci comprendra deux parties : la première consacrée au recensement des asthmes drogués et des médications responsables, la deuxième aux conséquences de l'utilisation de cette thérapeutique sur l'évolution de l'asthme.

CHAPITRE I

I - Pharmacologie des sympathomimétiques :

- Généralités
- Travaux de Monsieur SADOUL et coll.
- Travaux de Monsieur CHARPIN et coll.

II - Pharmacologie des vagolytiques :

- Généralités
- Travaux de VINCENT

LESOBRE et KAUFMANE

PHARMACOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DES SYMPATHOMIMETIQUES

Avant de commencer cette étude, pour une meilleure compréhension de la physio-pathologie des asthmes traités par sympathomimétiques, nous faisons un bref rappel, inspiré par l'étude clinique de l'asthme de Monsieur GENEVRIER R. (Coll. Méd. Chir. - Mal. de l'App. Resp. Ed. Flammarion - 421-422) sur les asthmes sympathicotoniques.

L'existence d'asthmes sympathicotoniques (alors que, classiquement la crise d'asthme est considérée comme résultant d'un spasme de la musculature bronchique sous la dépendance d'une hypertonie du parasympathique) a été mise en évidence par les travaux de JACQUELIN, JOLY et SOULIGNAC d'une part, et P. CANTANNET d'autre part.

On observa deux variétés d'asthmes sympathicotonique secondaire ou asthme des drogués.

L'asthme sympathicotonique d'emblée est très particulier. Il s'agit, le plus souvent, de femmes entre 30 et 40 ans, présentant une tachycardie de façon quasi constante, avec souvent une légère élévation de la tension diastolique. Cette perturbation sympathicotonique est souvent associée à une hyperfolliculinémie ou à une hyperthyroïdie légères. Lors des crises on observe (et c'est ce qui les caractérise, le mieux) une intolérance d'emblée aux médications adrénaliques et belladonnées.

L'asthme sympathicotonique secondaire ou asthme des "drogués" est mieux connu. Nous n'insisterons pas sur ses modalités d'apparition, qui seront exposées un peu plus loin.

Les sympathomimétiques sont des substances agissant sur des récepteurs innervés par les terminaisons sympathiques en reproduisant les effets de la stimulation des fibres nerveuses correspondantes.

ELIOT en 1901 avait émis l'hypothèse, que la stimulation des fibres sympathiques libérait de l'adrénaline, mais un peu plus tard on se rendit compte que la stimulation des fibres sympathiques pouvaient avoir deux sortes d'action, soit une action excitatrice (par exemple sur les vaisseaux sanguins; vasoconstriction) soit une action inhibitrice (par exemple sur les bronches); c'est pourquoi CANNON en 1931 proposa les schémas suivants : la stimulation des fibres sympathiques libère une substance qu'il appelle "sympathine"; cette substance peut alors se combiner avec deux sortes de récepteurs pour former la sympathine E excitatrice ou la sympathine I inhibitrice. Un peu plus tard d'autres travaux montrent que cette substance est la Nor-adrénaline.

En 1948, ALQUIST démontra que la stimulation des fibres adrénergiques au niveau de l'organe effecteur libérait de la Nor-adrénaline et que cette nor-adrénaline était susceptible d'agir sur deux types de récepteurs : des récepteurs β (dans ce cas il y avait une action inhibitrice) ou des récepteurs α (on avait alors une action excitatrice).

Au niveau des bronches, les deux sortes de récepteurs existent bien, mais les récepteurs β étant en plus grand nombre, ceci explique l'action bronchodilatatrice de la stimulation des fibres sympathiques, mais (et c'est très important pour expliquer le rôle néfaste des sympathomimétiques lorsqu'ils sont utilisés de façon abusive) quand les récepteurs β sont saturés, soit par une libération trop importante de médicaments, soit par un sympatholytique (tel le Pronéthanol), les récepteurs α peuvent intervenir et les sympathomimé-

tiques ont alors une action contraire à celle souhaitée; c'est à dire, dans le cas qui nous intéresse, une bronchoconstriction.

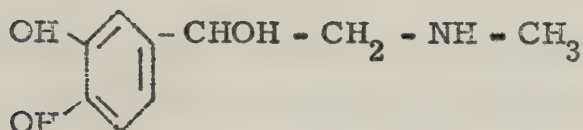
Autre facteur aggravant : l'hypersecrétion qui, avec la bronchoconstriction, peut entraîner l'arrêt de l'expectoration, cause d'état de mal comme le soulignait déjà BUNNEL en 1946 : "c'est sur la sécrétion bronchique que l'adrénaline a une action des plus fâcheuses : elle exagère la réaction catarrhale mais s'oppose à l'élimination des sécrétions..." Et un peu plus loin "il est frappant de constater à la lecture de ces observations d'asthmes mortels qu'il s'agissait presque toujours de sujets drogués par de multiples injections quotidiennes d'adrénaline. Les constatations anatomiques effectuées à cette occasion sont très instructives à cet égard et expliquent l'asphyxie progressive: les bronchioles sont alors obstruées par un exsudat mucineux très dense formant de véritables moules bronchiques".

Enfin BUNNEL soulignait avec force cette conclusion à laquelle pour notre part nous souscrivons volontiers : "sauf rare exception un asthme "drogué ne guérit pas mais s'aggrave".

QUELS SONT LES SYMPATHOMIMETIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME ?

I - Médicaments à base d'adrénaline

- Dyspné-inhal
- Evatmine
- Sérum de Heckel



L'adrénaline étant rapidement détruite par le foie, lorsqu'elle est apportée par voie digestive, ne peut être utilisée que localement ou par voie parentérale.

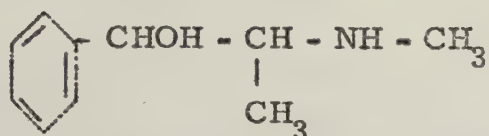
1 - Localement : c'est le cas du dyspné-inhal une solution contenant de l'adrénaline, est vaporisée au contact des bronches.

Inconvénient : on ne peut savoir la dose active exacte ; la dose arrivant au poumon est différente de la dose administrée (perte d'une partie du produit au niveau du carrefour aéro-digestif).

2 - par voie parentérale on utilise la voie sous-cutanée ou IM - c'est le cas de l'evatmine et du sérum de Heckel.

Inconvénient : on a également tous les autres effets de l'adrénaline : tachycardie, vasoconstriction

II - Médicaments à base d'éphédrine



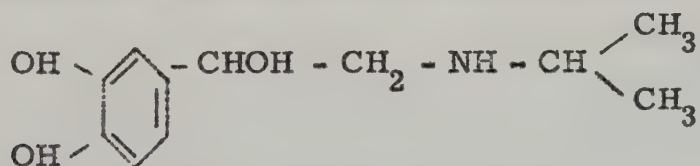
L'éphédrine, sympathomimétique imparfait, agit de deux manières :

1 - par la stimulation du centre respiratoire (signalons que l'éphédrine par sa structure se rapproche des amphétamines ce qui explique son action stimulatrice sur le SNC).

2 - Elle aurait également un rôle important identique à l'administration d'adrénaline puisque des travaux récents (BURN - RAUD) tendraient à prouver que l'éphédrine libèrerait le médiateur chimique (Nor-adrénaline) des fibres sympathiques à partir de granules situées au voisinage des terminaisons nerveuses.

L'éphédrine peut être administrée per os, en sous-cutanée ou IM dans le traitement de l'asthme on utilise le plus souvent la voie orale. L'éphédrine est alors employée sous forme de sirop (sirop d'éphédromel, dilatrane, ephasma, etc....) ou en comprimé soit seule (éphédrine "Houdé") soit associée aux vagolytiques (Ephydion, Ephetropine....)

III - Sympathomimétiques à action B prédominantes



Ce sont les plus récents. La présence d'au moins un radical méthyl favoriserait l'action sur les récepteurs β .

De telles drogues sont utilisées :

- En Aérosol : Orciprénaline (Alupent)
Isoprénaline (Aleudrine)
Bronchomister
- En tablettes perlinguales : Aleudrine
- En injections IV en cas d'état de mal : Isuprel

La plupart des recherches voudraient tendre vers la mise au point d'un sympathomimétique ayant une action sur les cellules bronchodilatatrices et dénué de toute action bronchoconstrictrice.

L'apparition récente dans l'arsenal thérapeutique de formes d'aérosols secs ou humides en "spray doseurs" remet la question du traitement de la crise d'asthme par les sympathomimétiques à l'ordre du jour. En effet, les "spray-doseurs" redonnent de l'intérêt aux sympathomimétiques, ils permettent l'utilisation de micro-doses et, donc en théorie atteignent rarement la dose toxique, mais en pratique devant l'efficacité de ces aérosols et l'intensité des crises, l'emploi en est rarement "raisonnable" et l'abus reste de règle.

GROSS et SADOUL (Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique mai-juin 1966) ont rapporté l'expérimentation clinique qu'ils ont entreprise depuis 1961 avec l'isoprotérénol et depuis 1963 avec l'orciprénaline.

Ils ont utilisé ces deux produits sous formes d'aérosol fait de particules sèches, dont le calibre est généralement inférieur à 5 microns et qui sont délivrées par des "aérolisateurs doseurs", délivrant une dose minime et précise de médicament : chaque pression libérant 90 mg avec l'aleudrine (pour avoir une idée d'équivalence, rappelons qu'une tablette perlinguale d'aleudrine équivaldrait à 200 pulvérisations) et 700 mg d'orciprénaline.

SADOUL insiste, et à juste titre, sur l'avantage présenté par cette voie d'administration qui, introduisant directement le principe actif de la drogue au niveau de son point d'impact : les terminaisons de l'arbre bronchique, permet de diminuer considérablement les doses utilisées et évite ainsi les effets secondaires fâcheux, à condition toutefois qu'il n'y ait pas d'abus.

SADOUL, dans cette étude, s'est attaché à rechercher deux choses : la toxicité aiguë du produit d'une part, et sa toxicité chronique d'autre part.

La toxicité aiguë des sympathomimétiques est liée au fait qu'en plus de leur effet bronchodilatateur, ces médicaments agissent également sur d'autres appareils : appareil cardio-vasculaire, pouvant entraîner une poussée hypertensive des palpations voire des précordialgies, appareil digestif donnant des nausées et des vomissements.

L'étude de sa toxicité chronique est pour nous le point le plus important de la communication, car le principal reproche fait aux sympathomimétiques, dénoncé par les travaux de CANTANNET en 1931 et CLAUDE en 1941 (Presse Méd. N° 23-24 - 12-15 Mars 1941) à propos de l'adrénaline, et de voir s'installer progressivement un état de mal chez l'asthmatique drogué, état de mal lié en partie à l'hypercrinie bronchique qu'ils provoquent.

En ce qui concerne le domaine "extra-pulmonaire", les sympathomimétiques peuvent également entraîner des troubles neuro-psychiques (nervosité, tremblements), un amaigrissement, enfin des troubles cardiovasculaires.

Comment cette étude a-t-elle été réalisée ?

Du point de vue toxicité aiguë, M. SADOUL a retenu comme critères:

1 - Les sensations subjectives désagréables mentionnées par le malade

2 - La fréquence cardiaque

3 - La T.A.

Cette toxicité aiguë a été recherchée pour l'isoprénaline chez 31 malades recevant 3 inhalations d'isoprénaline par jour et trois inhalations de placebo le jour suivant.

Quels en ont été les résultats ?

Il n'a pas été observé d'autres anomalies que des sensations banales au niveau du pharynx, retrouvées également avec le placebo, ni la T.A. ni la fréquence cardiaque n'ont été modifiées de façon spectaculaire.

En ce qui concerne l'orciprénaline, l'expérimentation a été conduite de la manière suivante : les signes de toxicité aiguë ont été recherchés après 15 inhalations successives or, malgré ces doses élevées, au point de vue cardiovasculaire, les variations tensionnelles ont été rares et peu accusées.

(Dans 4 cas , on a noté une élévation de la maxima de plus de 15 mm de Hg et dans deux cas une baisse de moins de 15 mm de hg pour la minima)

Une accélération du pouls de plus de 12 pulsations par minute a été retrouvée 6 fois sur 20.

Des douleurs rétro-sternales et des palpitations ont été signalées 3 fois. Enfin, au point de vue subjectif des céphalées ont été signalées à 4

reprises, on a signalé également des vertiges et des chatouillements laryngés (mais ces sensations ont été retrouvées aussi avec le placebo).

L'auteur a également étudié ce qu'il appelle l'efficacité aigue immédiate de ces produits.

Comme critère objectif d'efficacité, il s'est basé sur les renseignements fournis par la spirométrie (mesure de la capacité vitale C.V., du volume expiratoire maximum par seconde : VEMS), considérant comme un résultat positif une augmentation du VEMS supérieur à 15 % par rapport au chiffre précédent (les sujets sur lesquels portaient cette étude avaient, auparavant, un VEMS inférieur à 65 % par rapport au chiffre normal).

Or, dans plus de la moitié des cas, avec l'isoprétérénol, chez les asthmatiques en dehors de toutes crises, il a été observé une augmentation du VEMS. Cette étude a également porté sur des broncho-spasmes allergéniques, elle a montré que cet effet était encore plus constant et plus spectaculaire.

En ce qui concerne l'orciprénaline, l'effet bronchodilatateur a été jugé après une seule bouffée convenablement inhalée en mesurant le VEMS 5' puis 10' après inhalation, les mesures effectuées ont montré des résultats comparables à ceux obtenus avec l'isoprotérénol.

Parlons maintenant de l'expérimentation chronique.

Pour l'isoprotérénol, elle a porté sur 58 malades étudiés pendant des périodes très variables, allant de deux semaines à quatre ans.

Sur le plan respiratoire : 20 malades seulement ont été examinés au point de vue spirométrique ; après cet usage prolongé chez 7 malades seulement, on trouve une amélioration significative du VEMS, 3 présentant une dégradation de leurs épreuves fonctionnelles respiratoires.

Du point de vue général :

2 ont présenté une tachycardie, des tremblements, des céphalées; on note une seule fois de l'agitation avec céphalées.

Pour l'orciprénaline, l'étude a porté sur vingt-six insuffisants respiratoires âgés de 17 à 75 ans, qui ont eu la libre disposition de un ou plusieurs appareils pendant 24 mois.

L'examen spirométrique pratiqué chez 25 de ces malades, loin de toute inhalation d'orciprénaline, a montré une augmentation significative de la CV dans onze cas et du VEMS dans 14 cas.

Il n'a pas été à observer, en aucun cas, une recrudescence des crises, ou une hypercrinie bronchique.

Sur le plan général, cinq malades se plaignaient du goût désagréable du produit, trois déclaraient avoir ressenti une certaine excitation.

Que conclure de cette étude clinique ?

1 - Que la toxicité aiguë du produit est pratiquement nulle.

2 - Que l'efficacité aiguë du produit et son action bronchodilatatrice immédiate sont indiscutables.

3 - Du point de vue expérimentation chroniques, les effets secondaires de ces médicaments semblent assez négligeables; par contre, leur action sur la maladie asthmatique elle-même (le but d'une thérapeutique contre l'asthme étant non seulement de stopper les crises, mais aussi de s'opposer à l'apparition d'une insuffisance respiratoire) est plus discutable. En effet, chez sept malades seulement sur vingt, les épreuves fonctionnelles respiratoires auraient été améliorées, et dans trois cas au contraire elles auraient été aggravées.

Pour l'orciprénaline évidemment, les résultats obtenus chez des insuffisants respiratoires (la cause de cette insuffisance n'étant pas précisée) semblent meilleurs.

SADOUL déclare qu'il n'a pas été observé, et c'est ce qui nous intéresse surtout, de recrudescence des crises ou d'hypercrinie bronchique. Certaines de nos observations ne semblent pas confirmer cela.

J. CHARPIN (Bull. d'actualité thérapeutique Juin 1967) étudie également la place des sympathomimétiques "spray-doseur" dans le traitement de l'asthme bronchique et leur efficacité clinique.

L'expérimentation a porté sur cent cinquante-deux asthmatiques avec les produits suivants :

- l'isoprénaline (ou aleudrine)
- l'orciprénaline (ou alupent)
- et un mélange d'isoprénaline et de phényléphrine bitartrate "médilaler"

L'auteur a recherché l'action broncho-dilatatrice de ces différentes médications en les administrant avec un broncho-spasme acétyl-cholinique et, en mesurant le VEMS au bout de cinq, dix et vingt minutes, pour apprécier la rapidité et l'ampleur de la récupération obtenue par ces médicaments.

Les résultats ont été le plus souvent très positifs, la récupération semblant légèrement plus rapide avec l'isoprénaline.

J. CHARPIN a également étudié l'action à plus longue échéance de ces médicaments ; étude qui nous paraît des plus intéressantes : chez des malades porteurs d'un syndrome obstructif, cette fois, non plus provoqué par l'acétylcholine, mais spontané, on notait le VEMS cinq minutes, puis deux, puis trois, puis quatre heures après inhalation du produit.

Les résultats de cette expérimentation ont un gros intérêt ; en effet, elle aurait montré, qu'après l'usage de ces sympathomimétiques inhalés, il n'y aurait jamais eu de phénomène de choc en retour ; la valeur de VEMS étant toujours demeurée supérieure à celle de départ.

Ceci est intéressant car HAMBURGER, MILLIEZ et HALPERN (Bull. et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 17.12.46 : A propos du traitement de l'asthme par aérosols) avaient montré, par une série d'expériences réalisées sur un cobaye mâle uréthanisé, grâce à une technique nouvelle d'enregistrement du tonus bronchique, qu'après administration d'isoprénaline, des injections d'acétylcholine ne provoquaient plus de

bronchospasme, mais qu'au bout d'un certain temps de nouvelles injections d'acétylcholine provoquaient à nouveau un bronchospasme, dont l'intensité dépassait celle d'un bronchospasme obtenu avec l'acétylcholine seule. Ils en concluaient qu'après une phase d'inhibition, les sympathomimétiques entraînaient une exaltation des plus nettes de tonus bronchique. Pour illustrer ces données, nous rapportons la courbe fournie par ces auteurs à l'appui de leur thèse.

En étudiant également les effets secondaires, que peuvent avoir les sympathomimétiques selon la voie d'administration, CHARPIN concluait ensuite qu'il existe une grande différence selon que les sympathomimétiques sont administrés sous forme de "spray-doseur" ou sous une autre forme (soit en comprimés, soit sous forme injectable) ; dans le premier cas, les effets secondaires étaient nuls, alors que dans le second cas chez huit malades traités par injections, chez cinq d'entre eux avaient été notés des insomnies, un tremblement et des palpitations, et que chez trente-cinq autres, où avaient été utilisée la voie orale, des incidents avaient été notés quatorze fois.

J. CHARPIN concluait son article en indiquant quelle devait être, selon lui, la place des sympathomimétiques dans le traitement de l'asthme.

Schématiquement, nous retiendrons cinq grandes indications :

1 - Le spray-doseur doit faire partie de la trousse d'urgence du praticien, qui peut se trouver confronté à une crise aiguë, qu'il réduira ainsi beaucoup plus aisément qu'avec les traitements habituels.

2 - Les sympathomimétiques peuvent être utilisés dans l'asthme intermittent à crises très espacées (asthme de type I)

3 - Dans l'asthme infantile en recommandant à la mère de veiller scrupuleusement à ne pas dépasser les doses prescrites

4 - Dans l'asthme de l'adulte, si il est modéré, et si le malade est raisonnable.

5 - Dans l'asthme grave à dyspnée continue où les sympathomimétiques pourraient être un appoint à la corticothérapie.

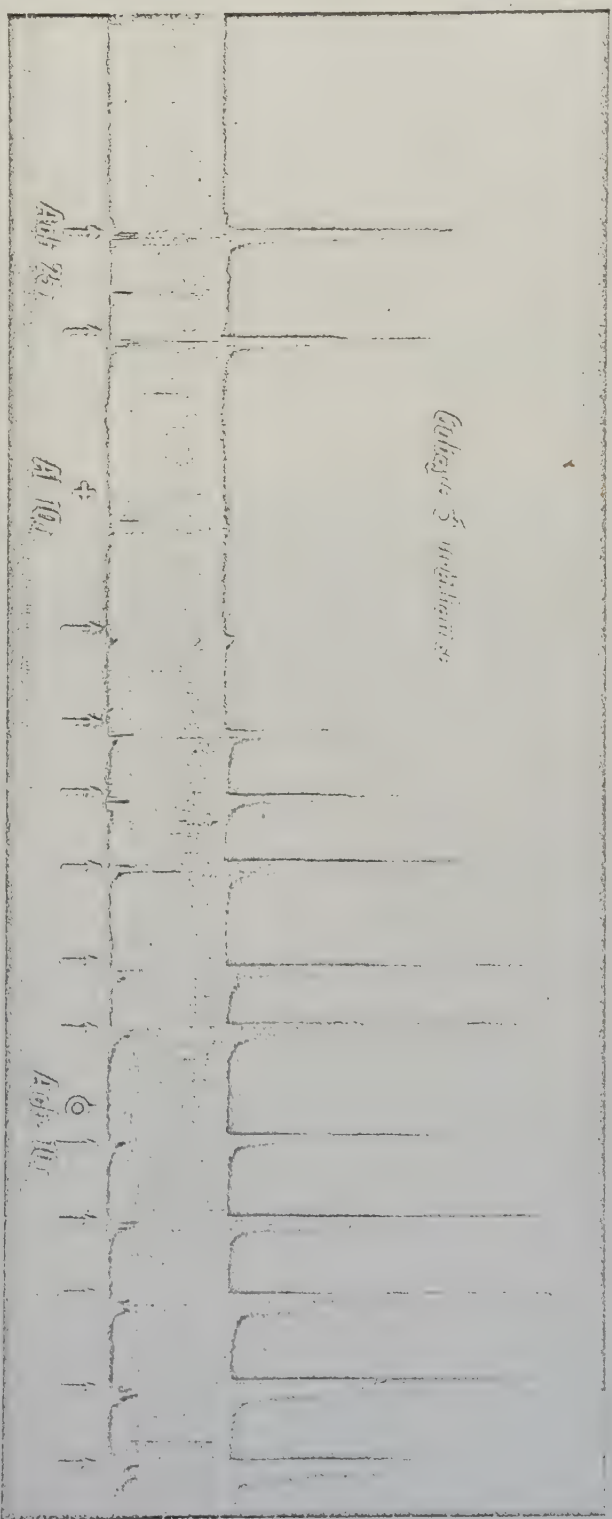


FIG. 1. — Chaque flèche $\blacktriangle$ répond à une injection de 25 γ d'acétylcholine.

En $+$ injection de 10 γ d'atropine.

En $\circ$ injection de 10 γ d'atropine : après un effet antispasmodique à peine marqué, l'effet secondaire favorisant du spasme s'exagère encore.

Ces deux travaux mettent en exergue l'efficacité certaine des sympathomimétiques pour calmer une crise d'asthme, lorsqu'ils sont utilisés de façon raisonnable mais, pour notre part, nous serons beaucoup plus réservés, en ce qui concerne leur indication dans le traitement de l'asthme.

I - Pharmacologie et physiologie des vagolytiques -

Les vagolytiques sont de très vieux médicaments de l'asthme, puisque l'on trouvait, paraît-il, déjà dans les gazettes médicales du temps de Trousseau de la publicité pour les cigarettes de belladone-datura.

D'une façon générale, l'action de l'atropine repose sur le fait qu'elle rend les cellules des récepteurs de l'acétylcholine insensibles à l'action de cette dernière ; elle contracte avec ces cellules une liaison solide, c'est pourquoi son action est prolongée.

Dans le traitement de l'asthme, l'atropine agit de deux manières :

1 - à faible dose, l'atropine a une action anti-sécrétoire, qui se manifeste au niveau de la muqueuse bronchique ; cette propriété est utilisée dans l'asthme, mais aussi dans d'autres affections respiratoires.

2 - à doses plus élevées, l'atropine lève le tonus du vague et ainsi déprime la musculature bronchique.

Cette action sur le bronchospasme est très variable d'un individu à l'autre (d'autant que le spasme bronchique peut avoir une autre origine que l'acétylcholine) cela se retrouve également en expérimentation animale.

L'action anti-sécrétoire n'est pas à considérer comme un avantage car l'assèchement de la muqueuse trachéale rend encore plus difficile la toux et favorise l'infection.

II - Actions secondaires de l'atropine

L'atropine peut avoir des actions secondaires gênantes :

1 - en raison de son action anti-sécrétoire, qui s'exerce, non seulement au niveau de la muqueuse bronchique, mais également au niveau des autres muqueuses, elle peut entraîner une sécheresse de la bouche désagréable.

2 - son action mydriatique peut être gênante, elle peut entraîner des paralysies de l'accommodation, enfin elle n'est pas sans danger en cas de glaucome.

3 - chez le prostatique, elle peut être cause de rétention d'urine.

III - Les différents vagolytiques utilisés dans le traitement de l'asthme.

1 - essentiellement l'atropine : alcaloïde extrait de la belladone, dérivé racémique. On utilise aussi l'hyociamine, dérivé levogyre, deux fois moins actif.

On utilise soit le produit brut : feuille de belladone ou de datura, soit l'atropine sous forme de sulfate, ou l'hyociamine.

L'atropine est utilisée le plus souvent par voie locale, le principe actif étant apporté directement au poumon par l'inhalation de fumées de cigarettes ; la composition de ces cigarettes varie avec les spécialités, mais le plus souvent il s'agit de feuilles de belladone ou de datura associées à des feuilles de menthe ou à du nitrate de potasse.

Dans nos observations, la marque la plus souvent utilisée est celle des Laboratoires Berthelot : cigarettes Legras.

La formule en est la suivante :

Feuille de datura	:	85
Extrait de datura	:	1
Nitrate de potasse	:	12
Extrait de potasse	:	1
Benjoin	:	1
Excipient végétal	:	1

Les cigarettes "Escouflaire" ont sensiblement la même composition. Il existe également des cigarettes associant des anticholynergiques à des anti-histaminiques. Dans ce groupe, se situent les cigarettes "Fumantergyl".

Composition pour 130 cigarettes :

- feuilles de belladone	;	77 g
- extrait de datura	;	3 g
- feuilles de tussilage	;	10 g
- baume de tolu	;	1 g
- nitrate de potasse	;	8 g
- chl de prometazine	:	1 g

Une étude a d'ailleurs été consacrée à ce sujet. Nous y reviendrons.

Pour les enfants ou pour les adultes préférant cette présentation, il existe des poudres de composition identique, que l'on utilise par inhalation, de préférence avec un fumigateur.

L'atropine entre également dans un grand nombre de médicaments contre l'asthme, sous forme de sirop ou de cachet associé à d'autres drogues: éphédrine ou théphyline (Ephétropine, éphydion,...)

2 - La scopolamine, elle, n'est d'aucun intérêt dans le traitement de l'asthme.

3 - Les anticholinergiques de synthèse

Beaucoup plus chers que la belladone ou l'atropine, ils ne présentent sur elle aucun avantage

Rappelons, à ce propos, que la belladone ou l'atropine sont des médicaments très bon marché (un paquet de cigarettes coûte entre un et deux francs) ce qui peut également expliquer que le malade n'hésitera pas à en faire une consommation très large, le produit étant par ailleurs délivré sans ordonnance.

Récemment, Messieurs VINCENT D., LESOBRE R., KAUFMAN (Etude sur une fumée anti-asthmaticque à effet anti-acétylcholinogique et anti-histaminique - Thérapie 1965 - XX - 931 - 952), ont étudié l'action d'une fumée anti-asthmaticque à effet anti-acétylcholinique et anti-histaminique.

Cette étude comporte trois parties : une étude pharmacologique, une étude toxicologique et une étude clinique.

Du point de vue pharmacologique, une expérimentation a été entreprise sur le cobaye et sur le chien.

Pour le cobaye, on a déterminé par rapport à des témoins, l'effet protecteur de fumée de cigarettes, de "Fumantergil" sur le bronchospasme provoqué par une solution d'acétylcholine à 10 pour 1.000 puis par une solution d'histamine à 2 pour 1.000. Cette étude a également porté sur la durée de la protection ainsi obtenue (de plusieurs heures pour un aérosol d'histamine, elle serait de plus courte durée avec l'acétylcholine).

Pour le chien, la technique était différente, le produit n'était plus inhalé mais injecté par voie veineuse (il s'agissait d'un produit de condensation de fumée de cigarettes) et l'étude portait sur l'abolition de l'effet hypotenseur de l'acétylcholine à faible dose et celui de l'histamine à doses liminaires.

Pour bien mettre en évidence le rôle des alcaloïdes atropiniques et de la prométhazine comme principe actif de la drogue, les expérimentateurs se sont ensuite attachés à identifier ces corps par chromatographie dans les fumées de cigarettes.

L'étude toxicologique comportait deux parties : une étude de la toxicité aiguë d'une part, et de la toxicité chronique d'autre part.

L'étude de la toxicité aiguë a été réalisée à la fois chez le chien et chez le cobaye, suivant les techniques utilisées pour l'étude pharmacologique. Elle a montré, en ce qui concerne le cobaye, qu'il supportait parfaitement, pendant 5 minutes, une forte concentration de fumée, un malaise n'apparaissant qu'au bout de 6 à 8' qui se dissipait rapidement à l'air libre.

Pour le chien, des injections I.V. à concentration élevée n'entraînaient pas d'autres troubles qu'une légère excitation.

La toxicité chronique a été étudiée chez le rat pour des périodes de trois semaines et de trois mois. Le contrôle était basé sur la courbe de poids, les examens hématologiques (NFS) et l'examen anatomo-pathologique en fin d'expérimentation.

Peu de modifications ont été notées pour la période de 3 semaines, pour la période de trois mois, quelques modifications de la NFS (augmentation du nombre de lymphocytes, par rapport aux polynucléaires) et à l'examen

microscopique du foie apparition de lésions de steatose ainsi que de zones d'infiltration lymphoréticulaire au niveau des bronches.

En conclusion, les auteurs soulignaient que la toxicité expérimentale était faible.

L'étude clinique portait sur 25 observations d'asthmatiques (18 hommes et 7 femmes) âgés de 23 à 63 ans, dans 20 cas, des résultats favorables avaient été retenus.

Plusieurs fois, les patients s'étaient plaint du goût désagréable du produit.

Les modifications apportées aux épreuves fonctionnelles respiratoires avaient également été observées chez 20 malades.

Le résultat obtenu sur le bronchospasme provoqué par aérosol d'acétylcholine serait tout à fait comparable à ceux obtenus par l'isoprénaline habituellement utilisé.

En conclusion à cette étude, les auteurs notaient : "les cigarettes à effet antiacétylcholinique et antihistaminique prennent rang parmi les médicaments sympathomimétiques très utiles au traitement de l'asthme... Elles peuvent diminuer, atténuer ou écourter la prescription des dérivés cortisoniques."

(Vincent D. LESOBRE, KAUFMAN (Thérapie 1965 XX 931-952)

Ils soulignaient également un autre avantage à leur prescription, celui de pouvoir être utilisé concurremment avec la désensibilisation aux pneumallergènes.

CHAPITRE II

Les asthmes drogués dans notre pratique

- 1 - Etude globale
- 2 - Tableau suivant les années
- 3 - Etude suivant le sexe
- 4 - Moyenne d'âge des drogués
- 5 - Asthmes drogués chez les enfants
- 6 - Répartition des asthmes suivant la drogue utilisée
 - a) les sympathomimétiques
 - b) les vagolytiques

1 - Etude globale

Sur sept cent quatre vingt-six asthmes expertisés, cent vingt six d'entre eux, soit 16 % étaient drogués. Ces chiffres sont consignés dans les tableaux n° 1.

TABLEAU N° 1 - POURCENTAGE D'ASTHME DROGUE

Asthmes totaux	7 8 6
Asthmes drogués	1 2 6
Pourcentage en fonction du nombre total d'asthmes	1 6 %

2 - Etude suivant les années

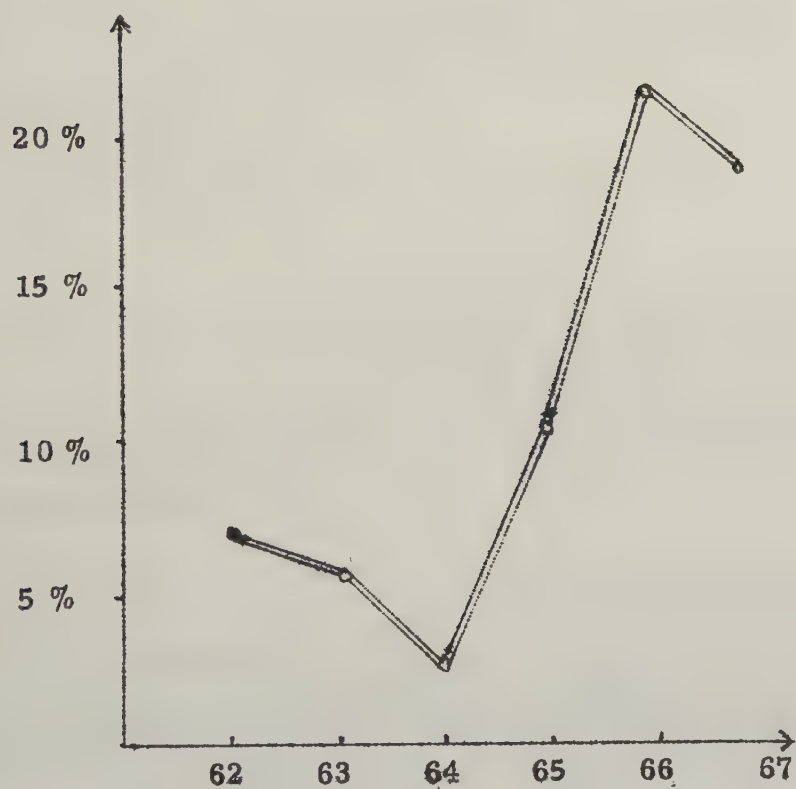
Mais ces chiffres n'expriment qu'une très faible proportion par rapport à la réalité. Car notre attention sur ce sujet n'a été attirée qu'à partir de l'observation de M. B..., c'est à dire depuis Novembre 1964. En prenant un lot de 449 asthmes, nous avons constaté au fur et à mesure des années un accroissement du pourcentage des asthmes drogués : si de 62 à 64, les chiffres sont constants à 7 % environ, à partir de 65, il y a accroissement réel de 10 à 20 %.

Cet accroissement semble dû, d'une part, à un meilleur dépistage des asthmes drogués, mais surtout à l'utilisation plus fréquente des sympathomimétiques et des vagolytiques depuis l'emploi de spray-doseur.

Le tableau n° 2 illustre ces données.

TABLEAU N°2 - POURCENTAGE D'ASTHMES DROGUES SUIVANT LES ANNEES

ANNEES	NOMBRE TOTAL D'ASTHMES	ASTHMES DROGUES
62	26	7,6 %
63	45	6,6 %
64	75	2,6 %
65	121	10 %
66	114	21 %
67	68	19 %



3 - Etude suivant le sexe

Le tableau n° 3 résume la répartition des asthmes selon le sexe. La proportion des asthmes drogués est plus importante dans le sexe masculin, en effet, pour le même nombre d'asthme dans les deux sexes (396 femmes et 389 hommes), nous avons trouvé qu'un malade sur cinq était drogué pour une malade sur huit.

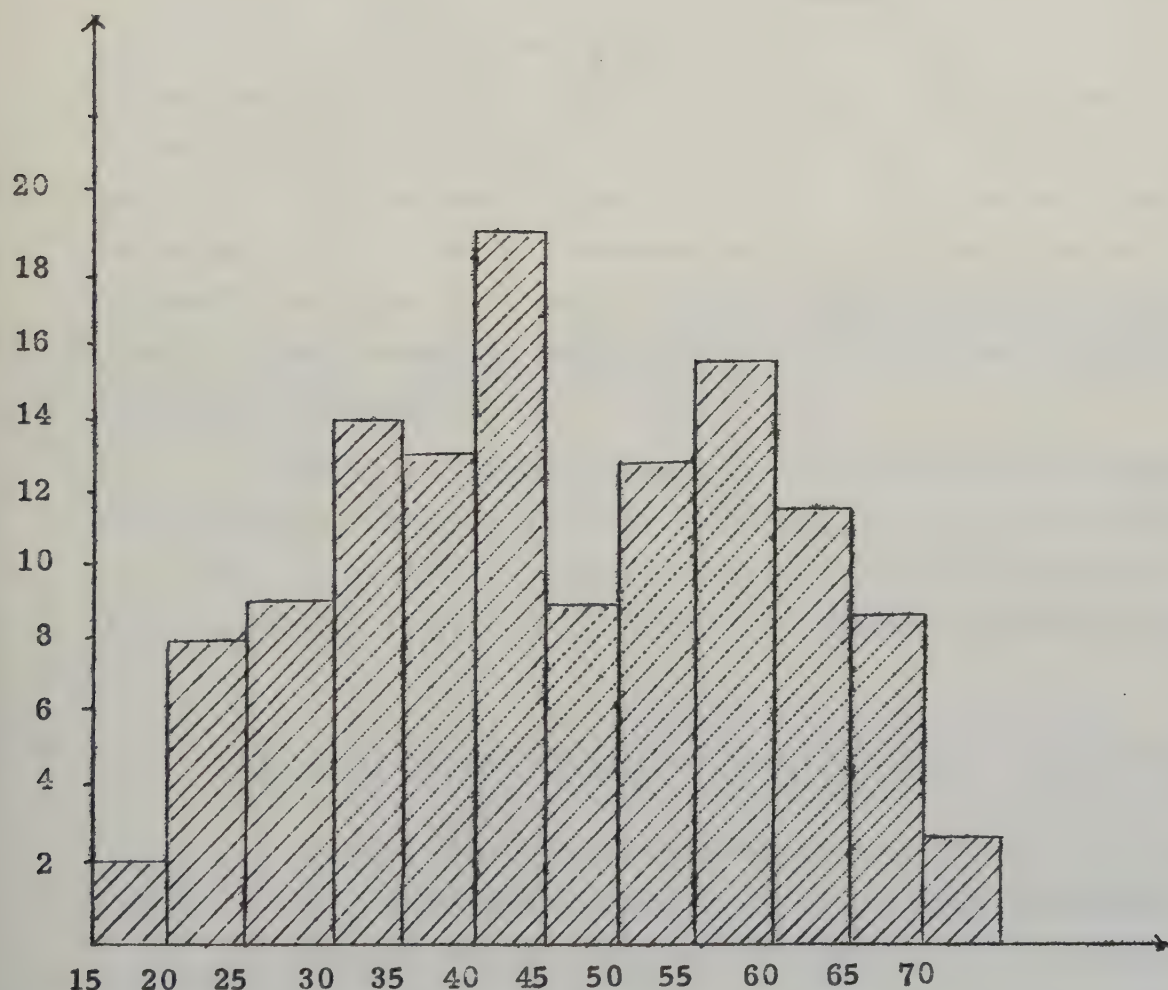
TABLEAU N° 3 - SUIVANT LES SEXES

	HOMMES	FEMMES
Asthmes totaux	389	396
Asthmes drogués	78	48
Pourcentage	10 %	6 %

4 - Etude par tranches d'âge

Dans le tableau n° 4, nous avons totalisé le nombre d'asthmes drogés par tranche d'âge. Le maximum se situe pour la tranche de 40 à 45 ans, ce qui correspond à la moyenne d'âge calculée par ailleurs, qui est de 44 ans 8 mois (alors qu'elle est de 39 ans 6 mois pour la totalité des asthmes de l'adulte).

Ce tableau confirme l'impression que nous avons eu en dépouillant les dossiers, à savoir que ceux sont les asthmatiques de longue date qui ont le plus souvent recourt aux vagolytiques et aux sympathomimétiques.



N° 4 - Répartition des asthmes drogés en fonction de l'âge.

5 - Etude chez l'enfant

Il nous a paru intéressant d'étudier dans le tableau n°5 l'asthme drogué chez l'enfant. Sur 382 asthmes infantiles, nous avons dénombré quinze asthmes drogués, essentiellement par l'éphédrine, soit 4 %. Ce chiffre paraît peu important, mais l'utilisation abusive des sympathomimétiques peut avoir de graves conséquences quant à l'installation d'une attaque d'asthme sévère ou d'un état de mal, voire d'une insuffisance respiratoire précoce. Pour illustrer ces faits, nous rapportons l'observation suivante : l'enfant L... Ph., 14 ans, suivi pour asthme sévère avec perturbation importante des épreuves respiratoires globales, sensibilisé aux poussières domestiques, séjourne pendant deux ans dans un lycée climatique en haute altitude (Villars-de-Lans) où il ne reçoit aucune désensibilisation. Au début de son séjour, ses crises sont rares et jugulées facilement par un comprimé de Betnésol, puis, ses crises devenant plus fréquentes, un de ses camarades lui procure un aérolisateur d'orciprénaline, son médecin lui en prescrit également un, enfin il en subtilise un à l'infirmerie. Le produit est alors utilisé jusqu'à vingt fois par jour. A noter que cet usage abusif a entraîné vertiges, tachycardie, dont l'importance a nécessité la prescription de Digitaline.

L'état de l'enfant s'étant aggravé a nécessité son hospitalisation, dès son retour de Villars-de-Lans; il présentait une attaque d'asthme depuis trois mois, irréductible par la cortisone injectable dont l'action ne fut favorable que lorsqu'un sevrage progressif de l'orciprénaline put être réalisé.

TABLEAU N°5
REPARTITION DES ASTHMES DROGUES CHEZ LES ENFANTS

ASTHMES TOTAUX	ASTHMES DROGUES
382	15 soit 4 %

6 - Répartition suivant les drogues

Le tableau 6 reflète l'utilisation de chacune des drogues. Nous constatons qu'il existe une forte majorité d'asthmes drogués aux sympathomimétiques : 106, soit 84,1 %.

7,1 % emploient des vagolytiques, chiffre à peu près identique à ceux qui utilisent les deux, soit 8,7 %.

Il est important de rechercher en effet aussi bien l'une ou l'autre des drogues, mais également l'utilisation des deux. Pour étayer cette constatation, nous vous rapportons l'observation de M. G... 42 ans, agriculteur, qui présente un asthme depuis 10 ans, ayant nécessité à deux reprises un séjour dans le service d'allergologie pour attaque d'asthme. Les deux fois, les corticoïdes se sont révélés inefficaces du fait de l'emploi abusif, la première fois de sympathomimétiques, et la seconde fois de vagolytiques.

Ce n'est que le sevrage très progressif de chacune de ces deux drogues qui a permis une meilleure action des corticoïdes, et c'est parce que ceux-ci se sont révélés inopérants la deuxième fois que nous avons pensé à l'utilisation de vagolytiques, le malade étant sevré lors du premier séjour aux sympathomimétiques.

TABLEAU N°6

REPARTITION DES ASTHMES SUIVANT LA DROGUE UTILISEE

Nombre de Malades utilisant les sympathomimétiques	Nombre de Malades utilisant les vagolytiques	Nombre de Malades utilisant les deux
106	9	11
soit	soit	soit
84,1 %	7,1 %	8,7 %

a - Les sympathomimétiques utilisés

Par quel mode d'utilisation les malades ont-ils employé les sympathomimétiques ?

Nous avons tenté par le tableau n° 7 de résumer nos données.

Sous formes d'aérosols : le Dyspnéinhal occupe une place prépondérante (50 fois).

Vient ensuite l'aleudrine : 29

Moins utilisées sont les formes perlinguales (aleudrine 3 fois) et injectables (Evatmine et sérum de Heckel respectivement 4 et 6 fois).

Souvent les malades ont utilisé plusieurs de ces produits. C'est ainsi que M. A..., 73 ans, retraité, a utilisé de l'orciprénaline, de l'isoprénaline et du bronchomister, de même Mme P..., 33 ans, faisait usage d'isoprénaline et, en cas de fortes crises, d'injections d'évatmine.

M. G..., 58 ans, peintre en bâtiment, emploie quant à lui éphédromel, dyspnéinhal et sérum de Heckel.

TABLEAU A: LES SYMPATHOMIMETIQUES

Aérosols	Tablettes Perlinguales	Sod. Inject.	Sirops Ephédrine	Non précisé
Dyspné-inhal : 50	Aleudrine : 3	Evatmine: 4	Dilatrane : 9	Aleudrine: 12
Aleudrine 29		S. de Heckel 6	Divers : 9	
Broncho-mister 11				
Alupent : 18				

Nota : un sujet utilise souvent 2 à 3 sympathomimétiques, soit en même temps (par ex. Evatmine + dyspné-inhal) soit le plus souvent à des périodes différentes (soit Dilatrane puis Aleudrine puis Alupent).

Dans le tableau ci-dessus est noté le nombre de fois où un produit quelconque (par ex. Aleudrine) est mentionné dans nos observations.

b - Les vagolytiques utilisés

Le tableau B traite des vagolytiques.

La prescription des vagolytiques se fait sous forme de poudre ou de cigarettes. La poudre étant le plus souvent utilisée par les femmes ; mais la toxicomanie ne se produit pas seulement chez l'utilisateur, mais aussi chez les sujets exposés à une atmosphère "polluée" par la vagolytique. (Nous connaissons bien en hygiène le risque d'accidents tabagiques chez la secrétaire ne fumant pas, mais exposée aux fumées de cigarettes de son patron). Cette variété de toxicomanie involontaire est retrouvée chez Mme B., hospitalisée pour attaque d'asthme.

Cette attaque ne cédant pas à la corticothérapie, nous interrogeons le mari, qui nous révèle que sa femme vit avec sa belle-mère, asthmatique de longue date, et qui utilise depuis des années, à longueur de journée, des vagolytiques, sous forme de poudre.

Notre malade, qui avait une répugnance pour ces produits, en refuse la prescription, et ne cède qu'en état de mal alarmant. La crise est alors jugulée en 15 à 20 minutes.

TABLEAU B : LES VAGOLYTIQUES

Cigarettes	Poudre	Comprimés	Non Précisé
Zani : 1	Legras : 6	Belladenal : 2	3
Fumantergyl: 3	P. de Datura : 1		
Legras : 5	P. d'escouflair:1		

CHAPITRE III

Conséquences de l'usage inconsidéré des sympathomimétiques
et des vagolytiques.

1 - sur le plan général
la T.A.

2 - sur le plan respiratoire

a) état de mal

b) perturbations des épreuves respiratoires

3 - sur le traitement de désensibilisation

En dehors d'indications précises, il nous semble que vagolytiques et sympathomimétiques, médications très efficaces dans les accès paroxystiques de l'asthme, ne doivent pas être confiés aux malades. Leur place cependant, comme nous l'indique bien J. CHARPIN, est dans la trousse d'urgence du médecin.

Il semble en effet bien difficile à un malade en proie à une crise d'asthme, devant l'efficacité de ces produits, d'en faire un usage modéré. Les abus de ces drogues sont ainsi constatés, aussi bien avec les anciennes formes qu'avec les nouvelles ("aérolisateur-doseur" pour les sympathomimétiques). La tentation est bien grande, en effet, pour ce malade très angoissé, qui connaît fort bien l'efficacité, mais en ignore totalement les inconvénients, d'abuser de ces produits. Ceci a de graves conséquences et, de plus en plus, des asthmatiques sont vus à l'occasion d'accidents causés par ces drogues.

1 - Sur le plan général

Ces accidents peuvent s'observer sur le plan général, mais aussi avoir une traduction respiratoire et poser alors, parfois, d'angoissants problèmes thérapeutiques.

Du point de vue général, sauf en de rares cas, nous n'avons pas constaté d'hypertension artérielle : moyenne des maximas 14 et 13,5 - moyenne des minimas : 8 - 8,5. La tachycardie a été observée plus fréquemment.

2 - Sur le plan respiratoire

a) Nous connaissons très bien les états de mal, plus fréquents depuis l'avènement des sympathomimétiques et de pronostic plus sombre, malgré la réanimation. Pour notre part, nous avons surtout observé des attaques d'asthme assez sévères et qui ne demandaient qu'à franchir un pas, pour passer à l'état de mal.

Nous en avons dénombré 24 sur les 126, soit environ 20 %.

Ce chiffre étant bien en dessous, à notre avis, de la réalité. En voici un exemple :

Mme B..., 42 ans, asthmatique depuis 8 ans, fut traitée par corticoïdes et isoprénaline. Deux mois avant la date qui nous intéresse, la malade arrête sa corticothérapie et n'utilise plus, pour juguler ses crises, que l'isoprénaline "spray-doseur" (elle conserve en permanence un flacon sur elle), étant de moins en moins calmée la malade utilise plus fréquemment encore le produit. Le 10 Mai 1967, ayant présenté un accès plus violent que les autres, elle pratique durant la nuit une inhalation presque ininterrompue d'isoprénaline. Le matin, devant le tableau d'une détresse respiratoire avec coma, son médecin l'a faite hospitaliser dans le service de Médecine Générale d'un hôpital de 2ème catégorie, où l'on pratique une trachéotomie d'urgence.

Cette trachéotomie s'avère insuffisante, et la malade est transportée au service de réanimation respiratoire du C.H. U. d'Angers. Elle reçoit, dans les premières 24 heures, 1 gr d'hydrocortisone qui s'avère totalement inefficace. Toutes sortes de thérapeutiques (anti-spasmodique, phényl-éthyl-mallonyl, urée, etc., etc...) sont également essayées sans résultats. Et ce n'est qu'au bout de trois jours de respiration assistée que la malade émerge enfin de son coma.

b) A côté de ses complications graves, il existe également des perturbations de la fonction respiratoire qui se manifestent par l'apparition précoce d'une insuffisance respiratoire.

Deux éléments caractérisent, dans nos observations, cette insuffisance respiratoire. Le premier, nous est fourni par la clinique par la mesure de l'ampliation thoracique.

Un tiers des asthmes drogués au moins présentent une ampliation thoracique inférieure ou égale à cinq centimètres. L'ampliation thoracique n'a malheureusement pas été notée dans toutes les observations, et c'est ainsi qu'un tiers des malades ne peut être étiqueté. Le deuxième élément nous est fourni par les épreuves fonctionnelles respiratoires : CV et mesure du VEMS. Dans plus de 65 % des cas, les malades avaient une réduction de leur VMS global, avant toute épreuve acétylcholénique ou allergénique de l'ordre de 10 à 20 % et davantage bien sûr dans certains cas (voir tableau n° 7)

TABLEAU N° 7 - REPERCUSSION
DE L'ASTHME SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

	VEMS			AT	
N	↘	?	≤ 5	> 5	?
28	79	18	40	37	46

3 - Sur le traitement de désensibilisation

Chez les allergiques présentant une sensibilisation démontrée par les réactions des modifications syndromiques et la responsabilité de ces réactions, l'utilisation de ces drogues rend illusoire toute tentative de désensibilisation.

Monsieur P..., âgé de 30 ans, présente un asthme drogué par l'isoprénaline. Le testing met en évidence une sensibilisation aux poussières domestiques de l'I. P., la responsabilité de cet allergène ayant été démontrée par une réaction syndromique reproductible.

Dans un premier temps, le malade subit un sevrage progressif de sa drogue, dans un deuxième temps, nous pratiquons une désinfection de l'arbre respiratoire, afin d'éliminer le rôle de l'élément infectieux, dans le déclenchement ou l'entretien des crises.

Une désensibilisation aux poussières domestiques I. P. peut alors être pratiquée, en raison d'une séance par semaine. Le malade est très amélioré pendant les deux premiers mois, mais devant une récurrence imputable à une modification des seuils, il a à nouveau recourt aux sympathomimétiques. La reprise de la désensibilisation après contrôle du seuil est alors vouée à un échec. Les sympathomimétiques masquent les réactions de dépassement et rendent ainsi impossible toute conduite logique de désensibilisation.

CHAPITRE IV.

- Sanctions thérapeutiques en face des états aigus.
- conduite thérapeutique en face d'une attaque d'asthme drogué :
 - corticothérapie
 - sevrage progressif.

La corticothérapie dans les accidents paroxystiques représente le traitement qui a transformé le pronostic de ces accès, en particulier l'état de mal. L'utilisation abusive des sympathomimétiques ou des vagolytiques rend cette médication absolument inefficace. Ces conclusions sont illustrées dans l'observation qui nous a amené à nous pencher sur ce problème.

Comment traiter les asthmes drogués en attaque ?

En un mot, comment rendre efficace une thérapeutique représentée essentiellement par les corticoïdes.

La corticothérapie indispensable devra être associée à un sevrage extrêmement progressif de la drogue choisie (et en cas d'un sympathomimétique sous forme d'aérolisateur).

M. M. . . , 45 ans, cultivateur, utilisait 180 fois par jour (!) le dyspné-inhal. Une attaque d'asthme motive une hospitalisation au cours de laquelle un sevrage a été pratiqué à l'aide d'isoprénaline qui n'a pu être obtenu qu'au bout de 5 jours, le malade recevant entre temps des perfusions d'hydrocortisone.

Actuellement après bilan de son asthme il est désensibilisé avec résultat favorable aux squames de bovins et n'utilise plus du tout le produit adrénaliné.

Beaucoup d'asthmatiques drogués non seulement par les sympathomimétiques mais également par les vagolytiques, admis pour attaque d'asthme dans le service d'allergologie, ont été traités suivant ce même schéma qui pour nous, représente le seul moyen de résoudre leur accès.

CONCLUSION

Sans méconnaître l'intérêt des sympathomimétiques et des vagolytiques utilisés à bon escient par ce travail nous avons voulu, d'une part, rappeler deux faits :

1°) qu'il est exact que les médications sympathomimétiques (et nous pourrions en dire autant des vagolytiques) représentent une arme d'efficacité spectaculaire dans les urgences et nous avons la certitude d'avoir grâce à elles, préservé certains malades d'une trachéotomie.

2°) mais que du fait de leur efficacité on ne peut pas (sauf des cas très précis) confier aux malades un tel médicament, car il est impossible que de l'usage exceptionnel et motivé, ils ne succombent pas dans l'abus pour tomber dans la toxicomanie.

Nous avons voulu souligner d'autre part et surtout :

1°) que chez les sujets drogués en attaque d'asthme ou en état de mal, la corticothérapie, même par voie veineuse, même à doses élevées, demeure inopérante sans le secours complémentaire de la drogue.

2°) que chez de tels sujets, après le sevrage (facilement réalisable en milieu hospitalier) les corticoïdes en cas de besoin retrouvent leur activité à des doses normales.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BRUNEL M.

Danger des injections d'adrénaline chez les asthmatiques.
Concours méd. déc. 1946, 68, n° 51, 1579-1580.

2 - CHARPIN J.

ZAFIROPOULO A. , BOUTIN C. , CHRESSER Ph. , et CASANOVA P.
Peut-on utiliser les sympathomimétiques dans le traitement de
l'asthme bronchique.
Bulletin d'Actua. Théra. 1967, n°34 -783 - 788.

3 - CHARPIN J.

ZAFIROPOULO A. , CASANOVA P. , - La place des sympatho-
mimétiques dans le traitement de l'asthme bronchique.
Bulletin d'Actua. Théra. 1967, n°34 - 783 - 788.

4 - CLAUDE F.

Danger des pulvérisations d'adrénaline chez certains asthmatiques
Presse méd. 1941 - 49 - 284 - 285.

5 - GENEVRIER R.

Asthme et allergie respiratoire (C
(Coll. méd. chir. Maladie de l'App. respi. Ed. Flammarion.
Pages 421-422.)

6 - GROSS A. et SADOUL P.

Modalités d'emploi des sympathomimétiques inhalés à partir de
générateurs doseurs d'aérosol dans le traitement de l'asthme et
des bronchites spasmodiques.
J. fran. Méd. Chir. thor. , Mai-Juin 1966, 20, n°4, 431 - 441
(Bibliogr.).

7 - HAMBURGER J. , MILLIEZ P. et HALPERN B.

Rôle des médications sympathomimétiques dans le déterminisme des états de mal asthmatique.

B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, mai 1947, n° 17-18, 432-435, L fig.

8 - HAMBURGER J. MILLIEZ P. et HALPERN B.

Rôle des médications sympathomimétiques dans le déterminisme des états de mal asthmatique

B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, mai 1947, n° 17-18, 432-435, L fig.

8 - HAMBURGER J. , MILLIEZ P. , et HALPERN B.

B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris Déc. 1946.

9 - HAMBURGER H. et DUBOIS de Montreynaud J. M.

Asthmes graves - Asthmes mortels

Rapport au 2 ème Congrès International de l'asthme. Le Mont-Dore 1960 - 242 - 252.

10 - PROTIVINSKY R.

Les antiasthmatiques, leurs actions et effets secondaires.

Ther. Gegenw. aout 1965, 104, n°7 - 918-927.

II - PROTIVINSKY R.

Les anti-asthmatiques, leurs actions et effets secondaires.

Ther. Gegenw, aout 1965. 104, n°8. 1023-1028

12 - PROTIVINSKY R.

Les anti-asthmatiques, leur action et effets secondaires.

Thérapie der Gegenw. , sept 1965, 104, n°9 1161-1178.

13 - PROTIVINSKY R.

Les anti-asthmatiques. Leur action et effets secondaires.

Ther. Gegenw. déc. 1965, 104, n°12, 1586-1595.

14 - SADOUL

Médicaments utiles et médicaments dangereux dans l'asthme bronchique. Maroc méd. , déc. 1965, 44, n°486, 827-836, 5 fig. (Bibliogr.)

15 - UNTERHARNSCHEIDT F.

Observations cliniques et morpho-pathologiques dans l'abus chronique d'anti-asthmatiques.

Arch. f. Psychiat. , 1964, 205, n°3 , 316-320 (Bibliogr.)

16 - VINCENT D. - LE SOBRE R. KAUFMAN E.

Etude sur une fumée anti-asthmatique à effet anti-acetylcholinergique et antihistaminique.

(Thérapie 1965 XX 931-952.)



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13°
TELEPHONE
535: 18--93
535: 18--62